

## L'Ataxie de Friedreich (AF)

### Qu'est-ce que l'ataxie de Friedreich ?

Il s'agit d'une maladie dégénérative à évolution lente du système nerveux et du cœur. Désignée du nom du médecin qui a été le premier à l'identifier en 1863, elle occasionne une incapacité de coordonner les mouvements des muscles volontaires (ataxie). Elle est attribuable à la mort prématurée des cellules nerveuses qui contrôlent l'équilibre et la coordination.

### Quels sont les symptômes neurologiques ?

Cette maladie affecte les membres supérieurs et inférieurs, ainsi que la tête et le cou. Elle entraîne également une perte du sens positionnel dans les jambes.

Parmi les premiers symptômes, on signale l'instabilité en position debout et la difficulté à marcher. À mesure que la maladie progresse, d'autres symptômes se manifestent, dont une mauvaise coordination des membres supérieurs, entraînant une difficulté à écrire, une faiblesse généralisée, plus particulièrement des membres inférieurs, et des problèmes d'élocution et d'articulation (dysarthrie). Des irrégularités dans le ton et l'intensité de la voix font leur apparition en raison de la perte de contrôle des muscles de la parole. Dans la plupart des cas, les mouvements des yeux deviennent aussi irréguliers suite à la perte de coordination des muscles oculaires. Certaines personnes subissent une perte d'acuité visuelle ou auditive en raison de la détérioration du nerf optique ou auditif.

Dans les huit à dix ans qui suivent l'apparition des premiers symptômes, l'ataxie de Friedreich entraîne habituellement l'incapacité de marcher. La maladie connaît occasionnellement une progression plus lente et de longues périodes au cours desquelles les symptômes demeurent relativement stables. L'ataxie de Friedreich n'affecte pas l'acuité mentale.

### À quel âge apparaît-elle ?

Les symptômes de cette maladie peuvent apparaître, dans la plupart des cas, entre l'âge de cinq et de vingt ans, mais on les observe habituellement avant la puberté. Cependant, certaines personnes en sont atteintes pour la première fois à l'âge adulte.

### Quels autres troubles neurologiques sont liés à l'ataxie de Friedreich ?

L'ataxie de Friedreich cause plusieurs problèmes en plus de ceux qui sont attribuables à la dégénérescence des nerfs. Presque toutes les personnes atteintes présentent des signes de cardiopathie détectables par un électrocardiogramme ou une échographie cardiaque; toutefois, certaines personnes peuvent n'avoir aucun symptôme cardiaque. Le cœur devient plus gros que la normale (cardiomyopathie hypertrophique) et s'affaiblit. La cardiopathie peut être grave et causer des anomalies du rythme des pulsations cardiaques et une force réduite du muscle cardiaque (cardiomyopathie), dont les symptômes les plus courants sont des palpitations, des douleurs à la poitrine et des difficultés respiratoires (dyspnée). On signale chez les personnes atteintes une incidence accrue du diabète sucré en raison de la sécrétion anormale d'insuline dans le pancréas. Certaines d'entre elles souffrent également de scoliose (déviations de la colonne vertébrale.) On croit que cette situation est liée à l'incoordination et à la

mauvaise posture. Comme c'est le cas dans plusieurs maladies des nerfs, nombre de personnes atteintes d'ataxie de Friedreich ont les pieds bots.

## Quelle est la cause de l'ataxie de Friedreich ?

Après de nombreuses années de recherche, le gène responsable de l'AF a été découvert sur le chromosome 9. Il s'agit du gène frataxine. Les gènes sont des segments de l'ADN qui contiennent l'information nécessaire à la production de protéines. Les protéines sont des molécules qui déterminent notre constitution, notre apparence et notre fonctionnement. La protéine fabriquée (ou encodée) normalement par le gène X25 est appelée frataxine.

L'AF survient lorsque la fabrication de cette protéine est insuffisante. En voici d'ailleurs une explication.

L'ADN est une très longue chaîne de nucléotides, qui sont de plus petites unités chimiques contenant une des quatre bases différentes : la guanine (G), la cytosine (C), l'adénine (A) et la thymine (T). Les nucléotides ressemblent aux éléments d'un alphabet simple de quatre lettres. Un gène comporte des centaines, voire des milliers de nucléotides disposés dans une séquence fournissant le « code » nécessaire à la fabrication d'une protéine particulière. Il arrive très souvent que ce « code » se fractionne en plusieurs morceaux, appelés exons, qui sont séparés par des séquences d'ADN silencieuses et non codantes, appelées introns. L'anomalie de l'ADN la plus courante causant l'AF est située dans un intron du gène frataxine. Elle est

### Comment diagnostique-t-on l'ataxie de Friedreich ?

On diagnostique l'AF par un examen physique complet qui peut comprendre des tests des réflexes et de la réaction sensorielle. Pour confirmer le diagnostic, on peut avoir recours à des tests de laboratoire tels que l'électromyogramme (EMG), qui mesure l'activité électrique des cellules musculaires et nerveuses. Le médecin peut également effectuer un électrocardiogramme (ECG), pour établir si le cœur bat anormalement. Des analyses de sang et d'urine peuvent aussi servir à déceler des problèmes liés au diabète. On se sert de rayons X comme outil de diagnostic si on soupçonne la présence de scoliose. Suite à la découverte du gène frataxine, des tests diagnostiques précis sont maintenant disponibles pour les personnes atteintes et des membres de leur famille.

l'expansion d'une répétition de trinucleotides. Les chercheurs savent depuis plusieurs années que notre ADN contient des séquences de nucléotides par groupes de trois, appelées trinucleotides, qui se répètent. On trouve parfois des répétitions de trinucleotides à l'intérieur des gènes, tant dans les exons que les introns, et elles peuvent être de longueurs différentes chez diverses personnes « normales. » Toutefois, lorsqu'une de ces répétitions devient trop longue, elle peut nuire au fonctionnement du gène dans lequel elle se trouve. Il a été démontré que ces répétitions sont liées à un certain nombre de maladies génétiques, dont la dystrophie myotonique et, depuis plus récemment, l'ataxie de Friedreich. La répétition des trinucleotides dans l'AF est une répétition du trinucleotide GAA dans le premier intron du gène de l'AF. Chez une personne atteinte de l'ataxie de Friedreich, le nombre de répétitions est plus élevé qu'il le serait normalement. Chez la personne atteinte, on peut compter de 100 à 2 000 triplets de GAA, tandis que les personnes non atteintes en comptent moins de 40. La réduction de l'expression de la protéine frataxine est attribuable à ce nombre élevé de répétitions dans l'intron. Plus la répétition est longue, moins la frataxine se forme et plus rapidement apparaissent les symptômes chez une personne atteinte de l'AF.

Il importe de comprendre comment cette maladie génétique se transmet au sein d'une famille. Chacun de nous compte des milliers de gènes qui déterminent notre apparence et le fonctionnement de notre corps. Chaque gène est double, la moitié provenant de notre mère et l'autre moitié, de notre père. Ils sont groupés sur les chromosomes et nous en avons 23 paires dont 22 sont appelées autosomes, ce qui signifie qu'ils sont les mêmes chez les hommes et chez les femmes. La 23e paire est

formée des chromosomes sexuels, soit XX chez les femmes et XY, chez les hommes. On trouve le gène FA, sur le chromosome 9, soit l'un des chromosomes autosomiques. Lorsqu'il présente une anomalie, ce gène se transmet héréditairement sur le mode autosomique récessif. Il touche donc les enfants des deux sexes également (autosomique) et ne touchera qu'un enfant dont le père et la mère sont porteurs d'une copie du gène défectueux (récessif) qu'ils transmettent à leur enfant. Lorsque les deux parents sont porteurs, chaque grossesse comporte un risque de 25 % que l'enfant soit atteint. Un enfant qui reçoit une copie défectueuse du gène de l'un de ses parents et une copie normale de l'autre (soit un risque de 50 %), devient « porteur » comme ses parents et n'a jamais de symptômes de la maladie. Un enfant qui reçoit une copie normale du gène de chaque parent (soit un risque de 25 %) n'est pas touché par cette maladie et n'en est pas porteur.

Ainsi, chez les personnes atteintes de l'ataxie de Friedreich, on remarque une répétition élargie du GAA sur les deux copies du gène frataxine. Il peut arriver qu'une personne atteinte ait une répétition du GAA sur une des copies du gène, plus grande que la normale et un type d'anomalie différent sur l'autre copie du gène frataxine.

### Où en est la recherche ?

La recherche se poursuit dans de nombreux aspects de l'AF. Le défaut génétique de la maladie est associé à l'expansion de la GAA et la recherche essaie d'établir les mécanismes par lesquels cette expansion diminue l'expression de la frataxine ainsi que la façon dont le nombre de répétitions influent sur la gravité et l'âge d'apparition de la maladie. D'autres travaux tentent de mieux comprendre la classification de l'AF et ce, en vue d'expliquer les grands écarts avec lesquels celle-ci se manifeste. Les mécanismes causant une différence aussi vaste du nombre de répétitions découvertes chez différentes personnes atteintes ne sont pas encore compris entièrement. De plus, des études approfondies sur le diabète et la cardiopathie sont menées actuellement pour expliquer les relations qui existent entre elles et l'AF. La recherche vise à mieux comprendre l'action de la frataxine. Les chercheurs ont établi que celle-ci se loge dans les mitochondries, petites structures situées à l'intérieur des cellules (organelles) et fonctionnant comme des centrales électriques en produisant de l'énergie et en expulsant l'oxydation des molécules provenant des aliments. En étudiant un organisme simple, c'est-à-dire la levure, qui fabrique une protéine très semblable à la frataxine humaine, on a découvert qu'une pénurie de celle-ci occasionne l'accumulation de fer dans les mitochondries. Un surplus de fer est très toxique par ce qu'il peut réagir avec les molécules dérivées de l'oxygène et produire des radicaux libres, substances très réactives qui endommagent toutes les structures cellulaires. Ce type de lésion cellulaire est appelé lésion oxydative et pourrait jouer un rôle dans de nombreuses maladies neurodégénératives. Si d'autres études confirment que la lésion oxydative dérivée du fer cause l'AF, ceci pourrait mener à la découverte de nouveaux traitements visant à éliminer le surplus de fer et les radicaux libres. (Les gens ne devraient pas modifier leur régime alimentaire en vue d'éliminer ce surplus de fer.) Une meilleure compréhension du rôle que joue la frataxine est essentielle à l'élaboration de nouveaux traitements et, espérons-le, à la découverte d'un remède à l'ataxie de Friedreich.

### Existe-t-il un remède ou un traitement ?

Bien qu'il n'existe aucun remède connu à l'AF, un grand nombre de problèmes qui y sont liés peuvent être traités. Des interventions orthopédiques, pouvant nécessiter une chirurgie, peuvent soulager la scoliose, tandis que la physiothérapie et l'ergothérapie peuvent aider les personnes atteintes à atteindre leur degré de santé et de mobilité optimale. On peut aussi traiter les problèmes cardiaques, à l'aide d'une diète, d'une médication et d'un régime de vie appropriés. Une diète ou un traitement à l'insuline peut s'avérer nécessaires au contrôle du diabète sucré ou des taux élevés de glycémie.

D'autres chercheurs effectuent des travaux sur la biochimie, la neurobiologie et la biophysique des nerfs centraux et périphériques, le cœur et les muscles squelettiques, de même que sur les interactions existant entre les muscles et les nerfs. Ces études nous permettront non seulement d'expliquer le processus pathologique de l'AF, mais aussi d'intervenir dans le processus dégénératif de la maladie et de promouvoir la régénération et la réparation des cellules nerveuses endommagées.

### **Comment puis-je aider?**

Dystrophie musculaire Canada organise des campagnes de financement à longueur d'année pour soutenir ses divers programmes. Vos dons aideront DMC à fournir les fonds nécessaires au soutien des personnes vivant avec une maladie neuromusculaire et à financer la recherche médicale et les efforts de sensibilisation indispensables à la lutte contre les maladies neuromusculaires. Vos dons sont précieux et vous pouvez les envoyer à notre bureau national ou au bureau de Dystrophie musculaire Canada indiqué ci-dessous.

**Tous les feuillets d'information de DMC sont disponibles sur notre site Internet : [www.muscle.ca](http://www.muscle.ca)**

**This information sheet is also available in English**

**© Dystrophie musculaire Canada 10/07**